

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Kajian Pustaka

1. Brotowali (*Tinospora crispa*, L.)

a. Biologi Brotowali

Brotowali merupakan jenis tumbuhan yang mudah ditemukan dan mudah dalam perawatan penanamannya, tumbuh secara liar di hutan, ladang atau ditanam di halaman dekat pagar sebagai tumbuhan obat. Tanaman ini menyukai tempat terbuka yang terkena sinar matahari. (Setiawan, 2008:11).

Brotowali merupakan tumbuhan merambat dengan panjang mencapai 2,5 meter atau lebih. Brotowali tumbuh baik di hutan terbuka atau semak belukar di daerah tropis. Brotowali menyebar merata hampir di seluruh wilayah Indonesia dan beberapa Negara lain di Asia tenggara dan India. (Supriadi, 2001:10).

Batang Brotowali hanya sebesar jari kelingking, berbintil- bintil rapat dan rasanya pahit. Daun Brotowali merupakan daun tunggal, tersebar, berbentuk jantung dengan ujung runcing, tepi daun rata, pangkalnya berlekuk, memiliki panjang 7-12 cm dan lebar 7-11 cm. Tangkai daun menebal pada pangkal dan ujung, pertulangan daun menjari dan berwarna hijau (Supriadi, 2001:10). Bunga majemuk berbentuk tandan, terletak pada batang kelopak tiga. Memiliki enam mahkota, berbentuk benang berwarna hijau. Benang sari berjumlah enam, tangkai berwarna hijau muda dengan kepala sari kuning. Buah Brotowali keras seperti batu, berwarna hijau (Supriadi, 2001: 10).



Gambar1. Brotowali (*Tinosporacrispa*, L.) (Dokumentasi penelitian, 2012)

b. Klasifikasi

Brotowali mempunyai kedudukan klasifikasi sebagai berikut:

Divisi	: Spermatophyta
Sub Divisi	: Angiospermae
Kelas	: Dicotyledonea
Bangsa	: Ranunculales
Suku	: Menispermaceae
Marga	: Tinospora
Jenis	: (<i>Tinospora crispa</i> , L)

(SridanJhony, 1991: 574)

c. Kandungan Kimia

Brotowali mengandung damar lunak, pati, glikosida, pikroretosid, zat pahit pikroretin, harsa, alkaloid berberin dan palmatin. Bagian akarnya mengandung alkaloid berberin dan kolumbin (Setiawan, 2008:11).

Daun dan batang *Tinospora* mengandung alkaloid, saponin, dan tanin. Sedangkan batangnya mengandung flavanoid. (Sri dan Jhony, 1991:569). Beberapa jenis senyawa

kimia yang dikandung Brotowali antara lain : alkaloida, dammar lunak, pati, glikosida, zat pahit, pikroretin, harsa, barberin, palmatin, kolumbin, dan jatrorrhize (Supriadi, 2001:10). Studi pustaka terhadap kandungan kimia jenis- jenis tumbuhan dari keluarga Menispermaceae menunjukkan adanya beberapa macam alkaloid, yaitu berberina, palmatina, kolumbamina, yatrorrhiza. Flavanoid adalah salah satu golongan senyawa metabolit sekunder yang banyak terdapat pada tumbuh-tumbuhan. Senyawa flavanoid terbukti mempunyai efek hormonal, khususnya efek estrogenik.

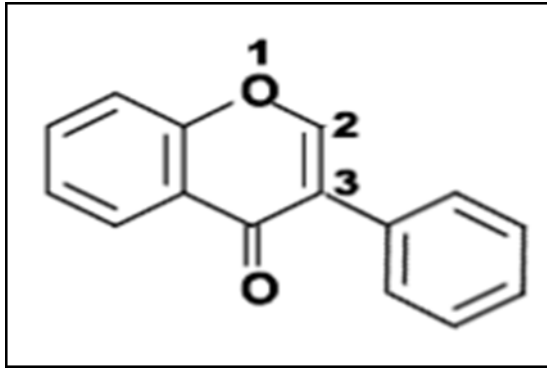
d. Khasiat

Batangnya dimanfaatkan untuk rematik, memar, demam, merangsang, nafsu makan, sakit kuning, cacingan, dan batuk. Air rebusan daun Brotowali sering dimanfaatkan untuk mencuci luka pada kulit atau gatal- gatal. Sedangkan rebusan daun dan batang Brotowali dipergunakan untuk penyakit kencing manis. Seluruh bagian tanaman ini bisa digunakan untuk mengobati penyakit kolera (Sri dan Jhony, 1991:574).

Zat –zat yang terdapat di dalam batang Brotowali :

1) Flavanoid

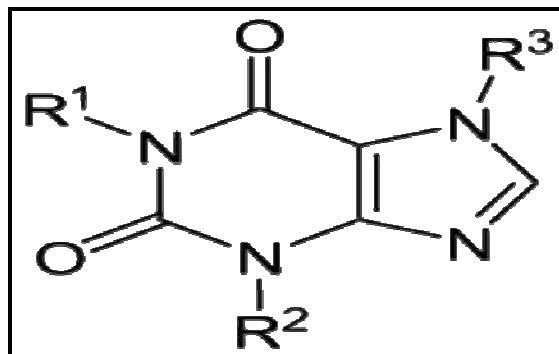
Flavanoid merupakan senyawa alam yang mengandung 15 atom karbon sebagai rangka dasarnya. (William, 1955: 104). Gil, dkk. (2000) dan Juneja, dkk. (2001:95) dalam Wurlina (2003:90) menyatakan flavanoid termasuk dalam golongan fitoestrogen yaitu sumber estrogen yang berasal dari tanaman yang merupakan senyawa non steroidal dan memiliki aktivitas estrogenik



Gambar 2. Struktur kimia flavanoid (Harborne, 1987: 47)

2) Alkaloid

Alkaloid menurut (Winterstein dan Trier, 1990: 45) didefinisikan sebagai senyawa senyawa yang bersifat basa, mengandung atom nitrogen berasal dari tumbuhan dan hewan. Alkaloid merupakan golongan fitoestrogen. Alkaloid memiliki efek hormonal khususnya efek estrogenik.

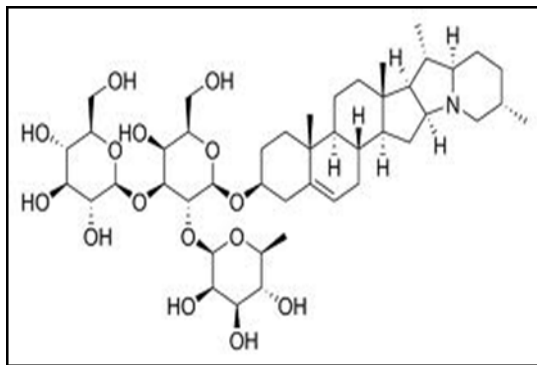


Gambar 3. Struktur kimia alkaloid (Harborne, 1987: 53)

3) Saponin

Senyawa saponin merupakan larutan berbuih dan merupakan steroid atau glikosidatrieterpenoid. Efek negatif dari saponin pada reproduksi hewan diketahui

sebagai abortivum, menghambat pembentukan zigot dan anti implantasi (de Padua, 1978 *dalam* Rusmiati, 2010: 34). Saponin bersifat sitotoksik terhadap sel terutama yang sedang mengalami perkembangan, seperti pada saatoogenesis (Nurhudakk., 1995 *dalam* AnniNurliani, 2007: 57).



Gambar 4. Struktur kimiasaponin(Harborne, 1987: 69)

1. Tikus Putih (*Rattus norvegicus*, L.)

a. Biologi Tikus Putih

Di Indonesia, binatang percobaan ini sering dinamakan tikus besar, akan tetapi jika lebih kecil lagi dinamakan mencit sehingga akan membingungkan jika semuanya dinamakan tikus (Smith & Mangkoewidjojo, 1991: 36). Dibandingkan dengan tikus liar, tikus percobaan lebih cepat dewasa yang tidak ditunjukkan oleh musim kawin dan seringnya berbiak. Tikus liar dapat hidup sampai 4-5 tahun, sedangkan tikus percobaan jarang yang lebih dari 3 tahun. Dua karakteristik yang membedakan tikus putih dengan binatang percobaan yang lain adalah tikus tidak dapat memuntahkan makanan karena susunan anatomi esophagus yang menyatu di perut, serta tikus tidak mempunyai kantung empedu (John Smith, 1987: 36-37). Kelebihannya dari tikus putih sebagai binatang percobaan antara lain bersifat omnivora (pemakan segala), mempunyai jaringan yang hampir sama dengan manusia dan kebutuhan gizinya juga hampir sama dengan manusia. Selain itu dari segi ekonomi harganya murah, ukurannya kecil dan perkembangannya cepat. Tikus percobaan strain wistar yang dikembangkan secara luas sangat mudah menyesuaikan diri dengan lingkungannya. Makanan tikus juga mempunyai variasi dalam susunannya, sebagai contoh komposisinya meliputi: protein 20-25 %, karbohidrat 45-50%, serat 5%. Juga harus mengandung vitamin A, vitamin D, alfa tokoferol, asam linoleat, thiamin, riboflavin, panthothenat, biotin, serta mineral, fosfor, magnesium, potasium, tembaga, iodin, besi dan timah. Setiap hari seekor tikus dewasa membutuhkan makanan antara 12-20 gr, serta minum air antara 20-45 ml, serta mineral, besi sebesar 35 mg/kg (Smith, 1987:41).

Data tentang fisiologi tikus putih (*Rattus norvegicus*, L.) menurut Bivin, Crawford dan Brewer (1979: 60), Ringler dan Dabch (1979: 70), Carr dan Krantz (1949: 65), Mitruka dan Rawnsley (1981: 45) dalam John Smith (1987: 37) antara lain:

Jangka hidup	: 2-3 tahun, ada yang dapat hidup selama 4 tahun
Produksi ekonomi	: 1 tahun
Kehamilan	: 20-22 hari
Umur saat disapih	: 21 hari
Umur ketika dewasa	: 40-60 hari
Berat lahir	: 5-6 gram
Volume darah	: 57-70 ml/gr
Sel darah merah	: $7,2-9,6 \times 10^6/\text{mm}^3$
Sel darah putih	: $5,0-13,0 \times 10^6/\text{mm}^3$
Trombosit	: $150-460 \times 10^3/\text{mm}^3$

Tikus putih jenis (*Rattus norvegicus*, L.) sejak dulu sudah sering digunakan sebagai hewan uji laboratorium karena anatomi fisiologi dari organ-organ hewan tersebut sistematis kerjanya hampir sama dengan fungsi anatomi organ manusia(John Smith, 1987:43).

b. Klasifikasi

Kingdom	: Animalia
Filum	: Chordata

Kelas : Mammalia
Famili : Muridae
Genus : Rattus
Spesies : *Rattus norvegicus*, L.

(Priyambodo, 1995: 55)



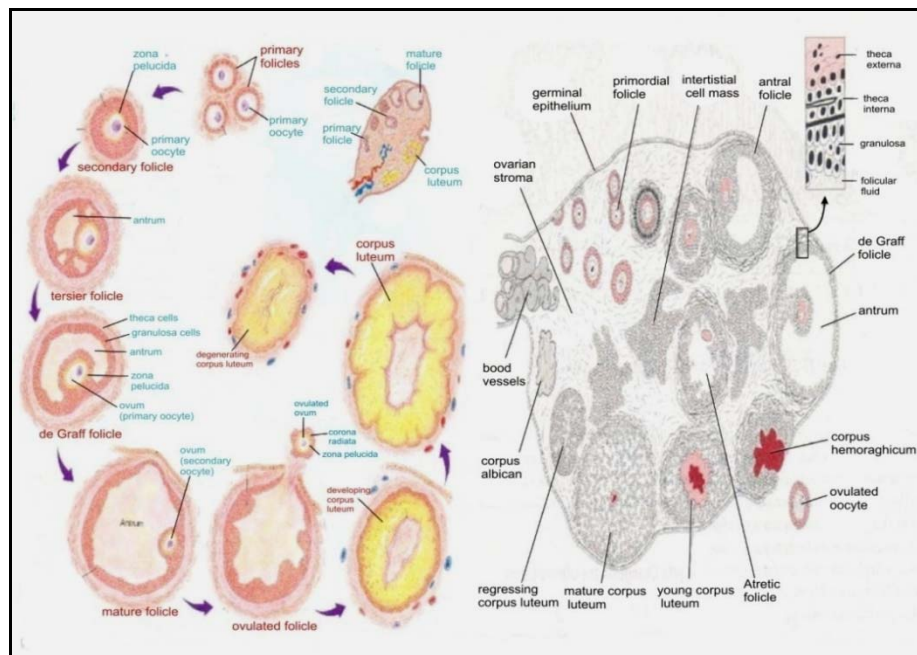
Gambar 5. Tikus putih (*Rattus norvegicus*, L.)(Dokumentasi penelitian, 2012)

2. Ovarium

Ovarium merupakan kelenjar ganda, sebagai kelenjar eksokrin dan kelenjar endokrin, misalnya mampu menghasilkan sekreta berupa ovum sekresi eksokrin dan menghailkan hormon ovarium terutama estrogen dan progesteron (sekresi endokrin). Struktur ovariumsangat bervariasi tergantung pada spesies dan umur tahap siklus seksual.Ovarium merupakan bagian alat kelamin yang utama. (Suhandoyo, 1992: 29). Besar ovarium sangat tergantung pada umur dan status reproduksi hewan betina. Pada permukaan bebas, organ ini ditutupi oleh selapis sel kuboid yaitu epitel gonade(Brown dan Dellman, 1992: 489).

Jaringan dasar ovarium disebut stroma, mengandung serat jaringan ikat, otot polos dan pembuluh darah yang bergelung-gelung banyak sekali. Badan ovarium terbagi atas

korteks yang langsung di sebelah dalam tunika albuginea dan medula berada didalamnya (Wildan Yatim, 1990:70). Stroma korteks berupa jaringan ikat longgar. Tunika albuginea tebal dan merupakan lapis yang langsung dibawah epitel permukaan. Tebal tunika albuginea dapat menipis dan bahkan menghilang karena terdesak oleh perkembangan folikel ovarium serta corpus luteum selama aktivitas ovarium meningkat. Medula merupakan bagian dalam yang mengandung saraf, banyak pembuluh atau tali sel-sel pekat (Brown dan Dellman, 1992: 490-491).



Gambar 6. Folikel ovarium dan tahap perkembangannya

(Syharum, dkk., 1994 dalam Tasalifah, 2010: 7)

3. Folikel Ovarium

Pembentukan ovum terjadi karena adanya pembelahan meiosis yang sering disebut sebagai oogenesis. Mamet (1978: 23), Turner C.D dan J.T Bagnara (1988:461) menambahkan bahwa sel telur berasal dari perkembangan epitel germinativum yang mengalami penggandaan yang hebat dan terdeferensiasi menjadi oocyt primer. Proses meiosis

dihentikan pada stadium profase akhir, sedangkan folikel oosit itu sendiri ukurannya bertambah. Dalam menyelesaikan pembelahan meiosis pertama tiap periode estrus akan dilepaskan benda kutub pertama, selanjutnya oosit sekunder yang haploid akan mengalami pembelahan meiosis yang kedua, sel germinal akan menjadi suatu ovum yang masak setelah benda kutub kedua dilepaskan (Prawirohartono, S. 1987:82).

Menurut Leonhardt (1990:276) sel telur dalam ovarium dikelilingi oleh sel folikel yang merupakan sel hasil diferensiasi epitelium germinativum yang bersifat sebagai sel soma. Folikel ovarium mengalami tiga tahap perkembangan. Pada embrio, demikian pula pada betina pasca lahir sebagian besar folikel-folikelnya berupa folikel primer. Folikel-folikel tersebut membentuk lapisan tebal di bawah tunika albuginea dan memiliki ciri khusus, yaitu bahwa ova yang terdapat didalamnya tidak memiliki membran vitelina. Ova dikelilingi oleh banyak lapisan sel-sel folikel yang kemudian akan membentuk lapisan granulosa pada folikel yang lebih masak (Dellman, H. D. dan Brown, E.M. 1992: 491-496).

4. Perkembangan Folikel Ovarium

Tanda awal perkembangan folikel ovarium adalah terjadi penambahan ukuran oosit, adanya perubahan bentuk sel granulosa yang mengelilinginya, dari bentuk datar menjadi kuboid, ada peningkatan jumlah sel granulosa, dan terdapat zona pelusida di sekitar oosit (Heffner & Schust, 2008: 30).

Folikel pada ovarium mengalami 4 tahap perkembangan, yaitu :

a. Tahap pertama (Folikel primer)

Pada masa embrio sebagian besar folikel-folikelnya berupa folikel primer. Folikel tersebut membentuk lapisan tebal di bagian bawah tunika albuginea dan berciri khusus, yaitu bahwa ova yang

terdapat didalamnya tidak mempunyai membran *vitelline* (Nalbandov, 1990: 22).

Folikel primer berasal dari satu epitel benih yang membelah diri. Sel tersebut nantinya menjadi ovum dengan posisi berada ditengah dan dikelilingi oleh sel-sel hasil pembelahan sebelumnya. Sel-sel tersebut merupakan lapisan sel yang disebut membran granulosa. Folikel primer terletak dekat atau menempel pada permukaan ovarium dan ovum tidak terbungkus oleh membran *vitelline* (Partodiharjo, 1982: 45-46).

b. Tahap kedua (Folikel sekunder)

Ova yang dikelilingi oleh banyak lapisan sel-sel folikel kemudian akan membentuk sel granulosa pada folikel yang telah masak. Bila sebuah ovum sudah dilengkapi dengan sebuah membran (*zona pelucida*) dan bila folikel sudah tumbuh, maka disebut folikel sekunder (Nalbandov, 1990: 22). Folikel sekunder memiliki ukuran yang lebih besar dari folikel primer, hal ini dikarenakan oleh jumlah sel-sel granulosanya yang lebih banyak dari sebelumnya. Pada tahap ini, folikel berbentuk ova dan sudah bergerak menjauhi korteks menuju medulla ovarium. Letak folikel sekunder agak jauh dari permukaan ovarium (Partodiharjo, 1982: 46).

c. Tahap ketiga (Folikel tersier)

Selanjutnya perkembangan folikel sekunder berlanjut hingga akhirnya terbentuk suatu ruangan yang berisi cairan disebut dengan antrum di sekitar ova dan lapisan sel-sel granulosa yang mengelilinginya. Folikel-folikel yang telah memiliki antrum disebut folikel tersier (Nalbandov, 1990: 22). Folikel tersier merupakan folikel sekunder yang telah tumbuh lebih dewasa, dimana jumlah sel-sel granulosa lebih banyak dari fase sebelumnya sehingga ukuran folikel menjadi lebih besar dari sebelumnya. Letak folikel

tersier lebih jauh dibanding letak folikel sekunder dari korteks ovarium (Partodiharjo, 1982: 46).

d. Tahap keempat (Folikel de Graaf)

Perkembangan folikel tersier menjadi folikel de Graaf merupakan tahap yang keempat. Banyak yang berpendapat bahwa perubahan folikel tersier menjadi de Graaf lebih condong untuk disebut dengan proses pematangan folikel. Folikel de Graaf adalah bentuk folikel terakhir dan terbesar pada ovarium (Partodiharjo, 1982: 47). Perbedaan utama antara folikel tersier dengan folikel de Graaf yang telah masak yaitu pada ukurannya. Pada saat folikel tumbuh, antrum membesar sampai mencapai seluruh ketebalan korteks ovarium. Folikel yang masak membesar, karena penimbunan cairan folikuler dan melepuh ke atas permukaan bebas dari ovarium (Nalbandov, 1990: 22).

5. Fungsi Ovarium

Disamping menghasilkan oosit, ovarium memiliki fungsi sebagai kelenjar endokrin yang menghasilkan hormon kelamin betina, yakni estrogen dan progesteron. Estrogen terutama dihasilkan oleh sel-sel granulosa yang mengubah androgen, yang dihasilkan oleh sel-sel teka interna menjadi estrogen. Progesteron terutama dihasilkan oleh sel-sel lutein besar selama metestrus, diestrus dan kebuntingan, di samping dihasilkan pula oleh plasenta. Pada spesies tertentu, sel-sel kelenjar interstisial menghasilkan banyak hormon steroid. Hormon estrogen mendorong perkembangan serta perkembangan saluran kelamin betina serta membangkitkan gejala birahi. Hormon progesteron merangsang perkembangan kelenjar uterus (*glandula uterina*), mendorong untuk bersekresi dan membuat endometrium siap menerima (*reseptif*) bagi implantasi embrio. Sifat lain adalah menghalangi pemasakan folikel dan estrus

berikutnya, meningkatkan tingkah laku kebuntingan. Estrogen dan progesteron merangsang perkembangan kelenjar ambing (*glandula mammaria*). Perkembangan dan pemasakan folikel ovarium dan sekresi estrogen dikendalikan oleh hormon gonadotropin hipofise, yakni FSH dan LH. Sebaiknya, sekresi estrogen oleh ovarium memicu pelepasan gelombang LH untuk ovulasi, biasanya pada masa berahi. Pembentukan korpus luteum juga diawali oleh rangsangan LH hipofise. LH mengadakan interaksi dengan sel-sel reseptor dari dinding folikel yang robek untuk mengawali proses luteinisasi dan sekresi hormon progesteron. Pada beberapa spesies, seperti tikus dan mencit, hormon luteotropik (LTH) diperlukan untuk mempertahankan komus luteum agar terus mensekresikan progesteron. Surutnya (regresi) korpus luteum dapat diikuti dengan penarikan LH, LTH, atau keduanya, (Dellmann, H. D. dan Brown, E. M. 1992: 506).

Bila kebuntingan, korpus luteum tetap dipertahankan, karena korpus luteum kebuntingan berbeda dengan korpus luteum periode lain pada berbagai spesies. Pada stadium lanjut kebuntingan pada kebanyakan spesies, korpus luteum tidak penting, sebab plasenta mampu menghasilkan hormon progesteron yang diperlukan untuk mempertahankan kebuntingan secara berhasil. Sebaliknya, hormon steroid ovarium dan plasenta mempengaruhi sekresi hormon gonadotropin dari hipofise melalui efek Umpan-balik pada hipotalamus yang terutama mengatur pelepasan hormon pelepas hipotalamik-gonadotropin. Organ diensefalon lain, seperti epifise (*pineal gland*), juga mempengaruhi fungsi gonadotropin (Dellmann, H. D. dan Brown, E. M. 1992: 506-507).

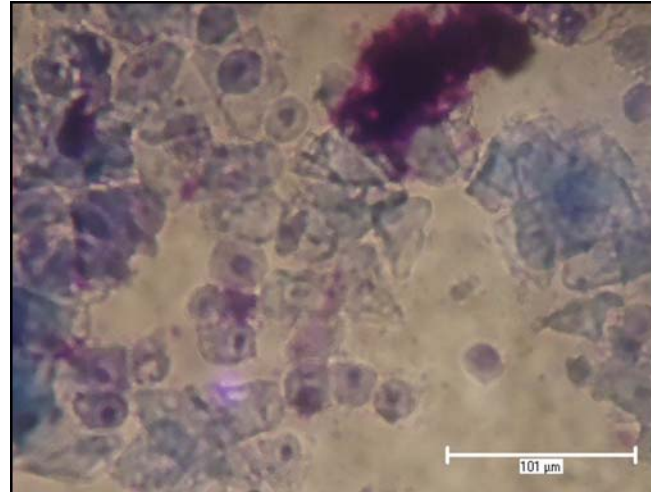
6. Siklusestrus pada tikusputih

Menurut Papanicolaou (1945), *vaginal smears* ditambah dengan *cervix* dan *endometrium smears*, dapat menunjukkan waktu ovulasi secara persis dan daurestrus.

Ciridaurestrus dapat diketahui sebagai berikut :

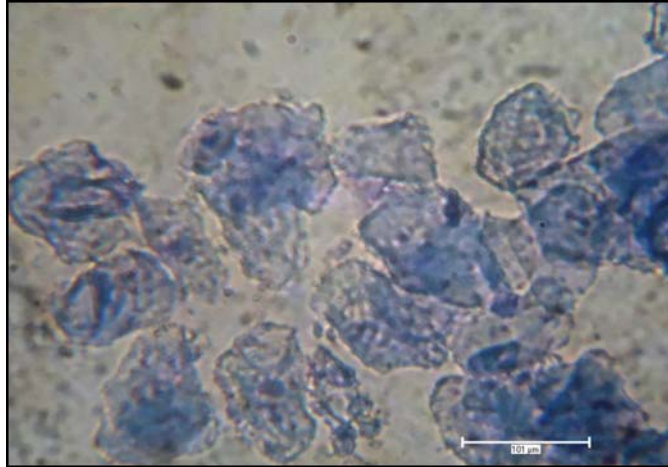
- a. Proestrus : Terdapat sel epitel biasa
- b. Estrus : Terdapat banyak sel epitel menanduk
- c. Diestrus : Terdapat sel epitel biasa dan banyak leukosit
- d. Metestrus : Terdapat banyak sel epitel menanduk, sel epitel biasa dan leukosit (Yatim, 1982:103).

Proestrus merupakan periode perkembangan folikel dan produksi estrogen tinggi. Periode proestrus berlangsung selama 12 jam, secara mikroskopis terlihat sel epitel berinti dari ulasan vagina yang dilakukan (Yatim, 1982: 104).



Gambar 7. Fase proestrus, 400x (Dokumen penelitian, 2012)

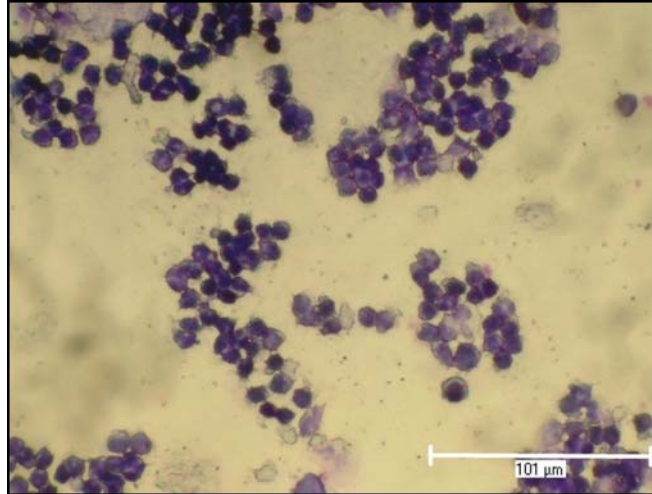
Periode estrus merupakan periode berahi (klimaks fase folikel) dan kopulasi dimungkinkannya pada saat ini. Setiap siklusnya berlangsung selama 12 jam (Yatim, 1982: 104).



Gambar 8. Fase estrus, 400x (Dokumen penelitian, 2012)

Periodometestrus merupakan perpanjangan dari fase diestrus yang berlangsung selama 10-14 jam, pada umumnya tidak terjadi perkawinan. Pada ovarium terbentuk korpus hemoragi di tempat folikel de Graaf yang baru melepaskan ovum. Apabila terjadi kebuntingan, siklus akan terganggu selama masa kebuntingan (Yatim, 1982: 106).

Manifestasi birahi ditimbulkan oleh hormon betina yaitu estrogen yang dihasilkan oleh folikel-folikel ovarium. Tikus yang sedang mengalami masa estrus cenderung sering bergerak aktif (berlari) secara spontan dibandingkan saat mengalami masa diestrus (Nalbandov, 1990: 141).



Gambar 9. Fase diestrus, 400x (Dokumen penelitian, 2012)

Diestrus merupakan saat ovarium dan alat kelamin tambahan mengalami perubahan berangsur kembali pada suasana tenang dan istirahat (non-fertil). Periode diestrus berlangsung selama 60-70 jam. Pada masa tersebut terjadi regresi fungsional korpus luteum.

7. Fisiologi Hormon Ovarium

Hormon didefinisikan sebagai substansi organik fisiologik yang dibebaskan oleh sel hidup dari suatu daerah terbatas pada organisme yang berdifusi atau yang diangkut ke suatu lokasi dalam organisme yang sama dimana menyebabkan penyesuaian yang cenderung untuk mengintegrasikan bagian-bagian dan fungsi komponen organisme tersebut. Ovarium selain berfungsi sebagai produksi telur juga memproduksi hormon yang mengatur saluran reproduksi dan sifat-sifat seks sekunder, persiapan reaksi perkawinan serta pengaruh metabolik lainnya. Hormon pada ovarium tersebut adalah estrogen dan progesteron, yang selama berlangsungnya siklus reproduksi hormon ini dikendalikan oleh adanya interaksi hormonal antara hormon hipofisis dengan hormon ovarium itu sendiri. Seperti halnya mamalia lain, kunci siklus reproduksi tikus betina terletak pada hipotalamus yang

berhubungan dengan kelenjar hipofisis. Siklus reproduksi berlangsung dengan bantuan hormon gonadotropin yang dihasilkan oleh kelenjar hipofisis bagian anterior. Hormon gonadotropin terdiri atas FSH (Folicle Stimulating Hormone), LH (Luteinizing Hormone), Prolactin dan LTH (Luteotropic Hormone). Sintesis dan sekresi FSH dan LH dirangsang oleh Gonadotropin Releasing Hormon (Gn RH) yang disekresi oleh hipotalamus. Hormon ini mulai bekerja saat hewan mencapai masa pubertas (kematangan kelamin). FSH dan LH dibutuhkan untuk perkembangan normal folikel di ovarium. Perkembangan awal sel folikel dikendalikan oleh FSH yang selanjutnya merangsang sel granulosa dan sel teka ovarium untuk mensekresi estrogen. Sedangkan progesteron terdapat dalam jumlah sedikit pada awal perkembangan sel folikel produksi progesteron mulai meningkat di bawah pengaruh LH (Partodihardjo, 1980 dan Lay Cock, 1982).

Perkembangan akhir sel folikel dikendalikan oleh LH dan selanjutnya LH mendorong pecahnya folikel dan ovulasi (Nalbandov, 1990). Sedangkan prolaktin bersifat luteolitik pada siklus estrus dan berfungsi untuk mempertahankan korpus luteum serta merangsang korpus luteum untuk menghasilkan hormon progesteron (Nalbandov, 1990).

Estrogen termasuk hormon steroid yang mempunyai struktur inti siklopentana perhidrofenantrina dengan 18 atom karbon (Partodihardjo S., 1982:131). Di dalam ovarium, estrogen dihasilkan oleh sel-sel teka interna, adrenal cortex dan plasenta (pada binatang bunting). Estrogen diperlukan untuk manifestasi fisiologik dari estrus, mempengaruhi perkembangan dari endometrium uterus, perubahan-perubahan histologik pada epitelium vagina selama siklus estrus, mempengaruhi perkembangan kelenjar mammae untuk menyusui, mengontrol pelepasan hormon pituitary (FSH dan LH), bertanggung jawab terhadap sifat-sifat kelamin sekunder pada betina, mensensitifkan uterus terhadap oxytocin,

mngendorkan cervix, vagina dan vulva serat menimbulkan tonus pada uterus (Wildan Yatim, 1990:108).

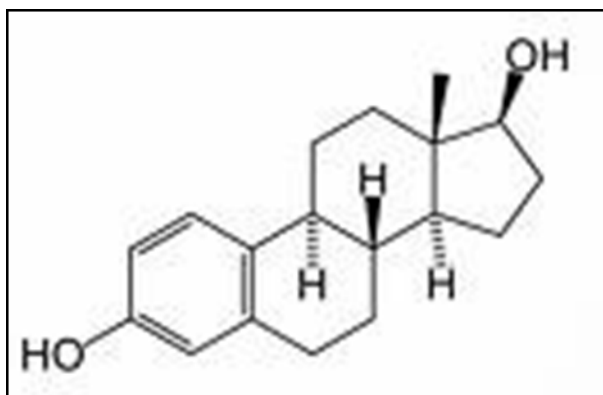
Progesteron termasuk hormon steroid dengan 12 atom karbon dengan struktur dasar inti pregnan, yang paling banyak menghasilkan progesteron adalah korpus luteum, selain itu juga kelenjar adrenal, plasenta dan testes (Partodiharjo S.,1982:124). Progesteron diperlukan untuk mempertahankan kebuntingan dengan jalan menghambat pergerakan uterus secara spontan serta meniadakan atau menurunkan respon myometrium terhadap oxytocin, menghambat sekresi FSH dan Lh sehingga mencegah terjadinya estrus. Ovulasi bersama dengan estrogen menyebabkan perkembangan dan perkembangan sisitem alveoler kelenjar mammae yang menyebabkan hilangnya birahi pada tikus tersebut. Progesteron juga dapat mengubah kelenjar cervix menjadi kental. Tikus merupakan hewan ovulator spontan. Pada tikus, hormon folikulotropin (FSH dan LH) merangsang perkembangan folikel dan sekresi estrogen. Estrogen memberii umpan balik pada hipotalamus berupa pesan bahwa folikel telah matang. Estrogen juga merangsang timbulnya gelombang puncak LH yang menyebabkan terjadinya ovulasi. LH kemudian merangsang sekresi progesteron, selanjutnya bersama estrogen akan menimbulkan libido sexual pada tikus (Turner, CD dan JT Bagnara, 1988:591).

8. Peranan Hormon dalam Siklus Estrus

Pada akhir dari fase diestrus, korpus luteum yang mempunyai peranan menenangkan alat kelamin dengan sekresi progesteronnya, mengalami regresi (kemunduran fungsi). Regresi ini disebabkan oleh pengaruh prostaglandin yang dihasilkan oleh masa uterus. Prostaglandin mempunyai sifat luteolysis terhadap korpus luteum. Pada domba, sapi, dan babi pengaruh ini telah dibuktikan dan diketahui bahwa macam prostaglandin yang paling

selektif dalam melisis korpus luteum adalah prostaglandin F₂ alfa (PGF₂ alfa). Prostaglandin dihasilkan oleh uterus, mengalir ke dalam vena uterina media, menembus dinding vena dan arteri ovarica yang keduanya terletak berdampingan. Mekanisme ini disebut perembesan lintas vena-arteri (Counter current mechanism). Selanjutnya prostaglandin mengalir dalam arteri ovarica menuju ovarium dan melisis korpus luteum. Hal ini dibuktikan oleh Mc Cracken pada domba. Kini PGF₂ alfa digunakan untuk penyerentakan birahi pada sapi, domba, dan babi (Partodiharjo, 1982:181-182).

Setelah produksi progesteron merendah, yang berarti pencegahan produksi FSH-RH/LH-RH oleh hipotalamus. FSH merangsang folikel tersier pada ovarium untuk tumbuh menjadi folikel de Graaf. Lapis sel teka interna dan sel granulosa pada folikel de Graff menghasilkan estrogen. Semakin masak atau semakin besar dimensi folikel de Graff semakin tinggilah produksi estrogen. Estrogen mempunyai daya mencegah produksi FSH dan daya rangsang terhadap produksi LH (Partodiharjo, 1982:182).



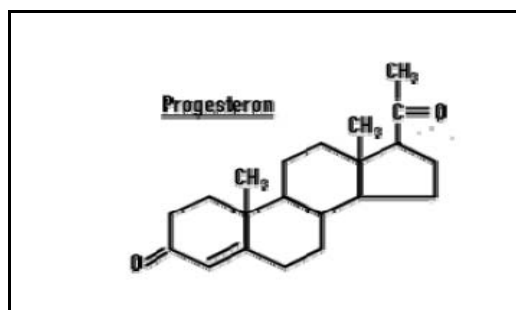
Gambar 10. Struktur kimia estrogen (Cao dalam Hapsari, 2011: 7)

Setelah kadar estrogen dalam darah mencapai derajat ketinggian tertentu, maka terjadilah efek positif terhadap dan pelepasan LH dari hipofisa anterior. Mekanisme ini disebut umpan balik positif. Kadar LH dalam darah mendadak meningkat sedemikian rupa hingga terjadilah ovulasi. Ovulasi adalah peristiwa pecahnya dinding folikel de Graff dan

keluarnya ovum. Ovum yang keluar disertai sel-sel granulosa, masuk ke dalam infundibulum dari fimbriae dan selanjutnya secara perlahan-lahan menggelindir ke dalam lumen tuba fallopi (Partodiharjo, 1982:182).

Setelah ovum meninggalkan folikel yang pecah, terjadilah perdarahan pada bekas folikel. Darah menggumpal mengisi ruang bekas ovum dan cairan folikel, hingga pada permukaan ovarium terlihat sebagai bintik merah. Gumpalan darah pada ruang bekas folikel ini disebut corpus hemorrhagicum (Partodiharjo, 1982:182-183).

Setelah ovulasi terjadi, kadar LH menurun dengan cepat tetapi tidak kembali ke kadar dasar melainkan cukup untuk merangsang sel-sel teka interna untuk membentuk sel-sel yang berbentuk polymorph dan berwarna kuning. Sel-sel ini selanjutnya disebut corpus luteum. Perkembangan corpus luteum berlangsung beberapa hari, pada sapi 4 sampai 6 hari. Sejak terbentuknya korpus luteum, sel-sel kuning ini memproduksi hormon progesteron yang mempunyai fungsi meredakan aktivitas estrogen. Dengan adanya progesteron, kontraksi dinding tuba fallopi dan uterus karena pengaruh estrogen, mereda dan akhirnya tenang. Sebaliknya perkembangan kelenjar pada endometrium semakin giat hingga menjadi rimbun cabang-cabangnya serta berkelok-kelok lumennya (Partodiharjo, 198:183).



Gambar 11. Struktur kimia progesteron (Sarah dalam Hapsari, 2011: 7)

Setelah folikel de Graaf pecah, produksi estrogen turun dengan cepat, hingga mencapai kadar dasar. Folikel yang tumbuh, secara berangsur-angsur mempertinggi kadar

estrogen dalam darah. Setelah kadar estrogen dalam darah mencapai derajat ketinggian tertentu, maka terjadilah rangsangan pada masa uterus untuk memproduksi prostaglandin. Peristiwa ini terjadi pada akhir fase diestrus. Prostaglandin selanjutnya menyebabkan korpus luteum beregresi dan produksi progestin secara tajam menurun. Dengan menurunnya kadar progesteron dalam darah maka estrogen menjadi dominan pada alat reproduksi hingga terjadilah estrus.(Partodiharjo, 1982:183-185).

A. Kerangka Berfikir

Senyawa yang terkandung dalam batang Brotowali diantaranya flavanoid, alkaloid dan saponin yang mempunyai sifat sebagai antifertilitas yang diduga menyebabkan gangguan pada proses ovulasi dan fertilisasi. Brotowali memiliki kandungan kimia yang bersifat estrogenik, sehingga dalam penelitian ini dilakukan pemberian ekstrak Brotowali terhadap perkembangan jumlah folikel ovarium.

Pemberian ekstrak Brotowali tersebut diduga dapat menghambat perkembangan folikel ovarium dan menurunkan jumlah folikel ovarium.

Disini yang menghambat adalah hormone FSH dikarenakan kadar dalam darah meningkat sehingga estrogen juga meningkat. Ekstrak brotowali memiliki efek hormonal. Efek hormonal dalam ekstrak Brotowali yang mengandung flavanoid dapat menghambat biosintesis prostaglandin melalui jalur Cyclooxygenase. Efek penghambatan flavanoid terhadap efektifitas Cyclooxygenase terlihat dari hambatan metabolisme asam arakhidonat menjadi Prostaglandin (Huang, 2001:60). Terhambatnya sintesis prostaglandin menyebabkan terhambatnya proliferasi sel granulosa pada ovarium. Sifat estrogenik yang dimiliki ekstrak tersebut dalam dosis tinggi dapat meningkatkan kadar estrogen dalam darah, sehingga menurunkan sekresi FSH dan LH. Pengaruh pemberian ekstrak Brotowali diduga akan menekan sekresi gonadotropin sehingga sekresi FSH dan LH akan menurun. Menurunnya FSH dan LH akan mengakibatkan proses ovulasi menjadi terhambat.

Menurut Soejono (2001) pemberian flavanoid pada kultur sel luteal yang sebelumnya telah mendapat LH terjadi penurunan produksi progesteron. Hal ini menandakan bahwa kurkumin menghambat kerja LH pada produksi progesteron oleh kultur

sel luteal. Mekanisme kerja LH melalui second messenger cAMP (*cyclic Adenosine Monophosphate*) yaitu hormon LH (sebagai first messenger) berikatan pada reseptornya yang kemudian berikatan pada sebuah protein G. Protein G kemudian teraktivasi ketika berikatan dengan GTP menggantikan GDP. Protein G yang teraktivasi mengaktifkan enzim efektor berupa adenilat siklase. Adenilat siklase menghasilkan cAMP (second messenger) dari ATP. cAMP mengaktifkan protein kinase yang kemudian menyebabkan efek seluler (Saryono, 2009: 45).

Pemberian ekstrak brotowali yang mengandung flavanoid dapat mengganggu mekanisme kerja hormon LH melalui penghambatan ikatan LH dengan reseptornya sehingga efek seluler dari LH tidak terjadi. Tidak adanya efek seluler dari LH menyebabkan tidak terjadinya ovulasi sehingga tidak terbentuk korpus luteum. Korpus luteum adalah jaringan tubuh yang paling banyak menghasilkan progesteron. Apabila korpus luteum tidak terbentuk maka tidak dihasilkan progesteron.

Dosis tinggi dapat meningkatkan kadar estrogen dalam darah. Pada tingkat ketinggian dosis tertentu kadar estrogen dapat turun sehingga dapat menurunkan sekresi FSH dan LH. Oleh karena itu dilakukan penelitian untuk mengetahui Pengaruh Pemberian Ekstrak Brotowali (*Tinosporacrispa*, L) terhadap Perkembangan Folikel Ovarium Tikus Putih Betina (*Rattus norvegicus*, L.).

B. Hipotesis

Dalam penelitian ini hipotesis yang diduga adalah pemberian ekstrak Brotowali (*Tinospora crispa*, L.) dapat berpengaruh menurunkan jumlah folikel ovarium tikus putih (*Rattus norvegicus*, L.).